文章编号:1005 - 0108(2026)04 - 0275 - 07 **DOI**:10.14142/j.cnki.cn21 - 1313/r.20250028

ATR 抑制剂 elimusertib 合成工艺研究

陈丁毓,杨雪波,杨梦娣,赵临襄*,黄 敏*
(沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室,辽宁 沈阳 110016)

摘 要:**目的** 优化 elimusertib 的合成工艺。**方法** 以 3-氨基-2-氯异烟酸甲酯为起始原料,经加成消除反应得到 8-氯-1,7-萘啶-2,4-二醇(**8**),**8** 经 Suzuki 偶联、氯代反应得到 2,4-二氯-8-(1*H*-吡唑-5-基)-1,7-萘啶(**10**),**10** 与(*R*)-3-甲基吗啉经亲核取代反应得到 4-氯-2-[(*R*)-3-甲基吗啉-4-基]-8-(1*H*-吡唑-5-基)-1,7-萘啶(**11**),**11** 经 Suzuki 偶联反应得到目标化合物 elimusertib。**结果** 目标化合物 elimusertib 结构经 ESI-MS、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR谱确证,总收率为 24.0%(以 3-氨基-2-氯异烟酸甲酯计)。**结论** 该合成路线起始原料廉价易得,反应操作简单,为 elimusertib 的大量制备提供了研究基础。

关键词:elimusertib;工艺优化;ATR 抑制剂;抗肿瘤
中图分类号:R914 **文献标志码**:A

Elimusertib(BAY1895344),化学名称为 2-[(*R*)-3-甲基吗啉-4-基]-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-8-(1*H*-吡唑-5-基)-1,7-萘啶,是拜尔公司对先导化合物 BAY-937 铰链结合区的吗啉部分进行结构优化得到的一种高选择性共济失调毛细血管扩张突变及 RAD3 相关激酶(ataxia telangiectasia mutated and Rad3-related kinase,ATR)抑制剂,口服生物利用度良好[1],该药物对 ATR 激酶的 IC_{50}值为 7 nmol·L^{-1}[2]。Elimusertib 抑制 ATR 阻断 DNA 损伤应答(DNA damage response,DDR)通路,在 DDR 缺陷型肿瘤中可触发合成致死效应,诱导肿瘤细胞凋亡[3-4]。临床前研究表明,elimusertib 单药对多种 DDR 缺陷型肿瘤模型(如 A2780 卵巢癌、PC-3 前列腺癌、LOVO 结直肠癌和 REC-1 套细胞淋巴瘤)均表现出显著的治疗效果,抗肿瘤活性优于 AZD6738、M6620 等 ATR 抑制剂。在临床Ⅰ期试验中,elimusertib 同样展现出单药治疗的有效性,一例携带 BRCA1_Q1401 种系突变的高级别浆液性卵巢癌患者,既往经聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly(ADP-ribose) polymerase,PARP)抑制剂、贝伐珠单抗和免疫治疗均发生耐药,在接受 elimusertib 单药治疗后实现肿瘤部分缓解,疾病稳定期超过 385 天[3]。此外,elimusertib 与放化疗药物、DDR 通路抑制剂、PARP 抑制剂、抗雄激素药物联合使用时,可产生协同或叠加的抗肿瘤活性[4]。

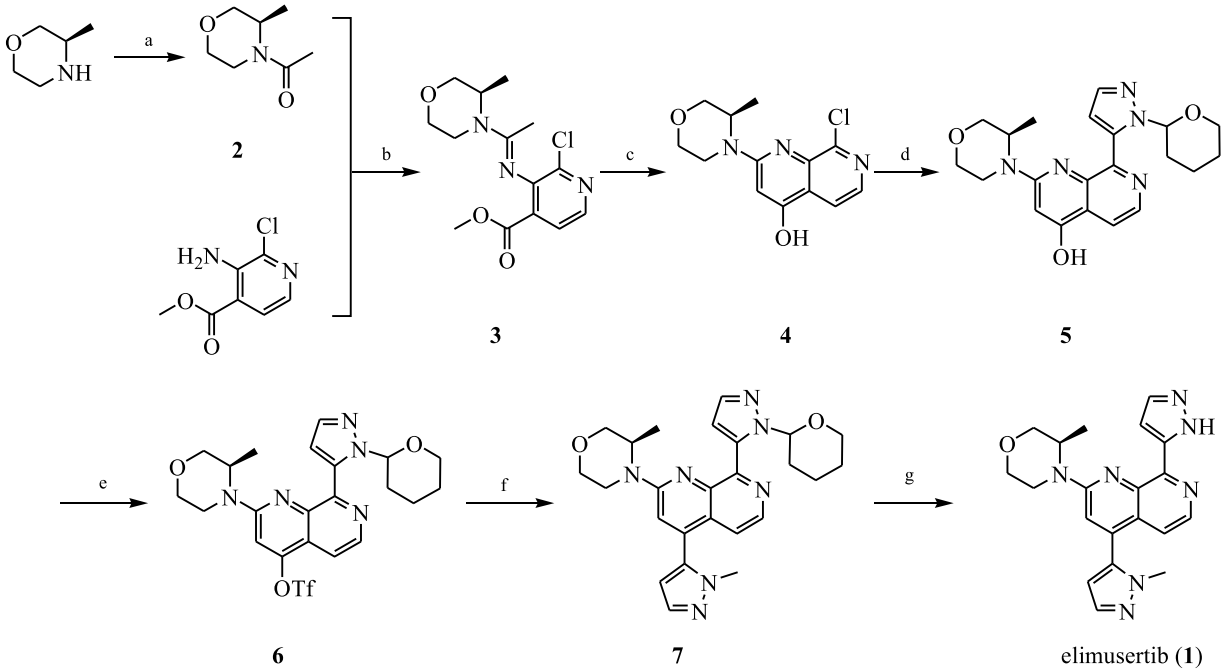
最新临床研究结果显示,elimusertib 对共济失调毛细血管扩张突变激酶(ataxia telangiectasia mutated,ATM)缺陷型晚期实体瘤(DDR 缺陷型之一)展现出持续的抗肿瘤活性。截至 2024 年,扩展队列研究进一步验证了 elimusertib 的安全性及疗效:在给药剂量≥40 mg、每日两次(最大耐受剂量)的受试者中,客观缓解率 18.2%,疾病控制率 63.6%,中位无进展生存期 5.8 个月[3,5]。目前,elimusertib 联合程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1,PD-1)抑制剂帕博利珠单抗的Ⅰb 期临床试验已完成首例受试者入组,初步数据显示联合治疗耐受性良好,未观察到剂量限制性毒性[6]。此外,针对铂耐药卵巢癌和 ATM 突变前列腺癌的Ⅱ期临床试验已于 2025 年 1 月启动,计划纳入 160 例受试者,主要研究终点为客观缓解率和总生存期。

作为新一代合成致死疗法的代表药物,elimusertib 为实体瘤和淋巴瘤患者提供了突破性治疗方法,并有望逆转传统化疗及靶向药物引发的耐药性[7-9]。

收稿日期:2025 - 02 - 24
基金项目:沈阳药科大学“优青”托举计划项目(YQ202304);国家自然科学基金项目(82204218)
作者简介:陈丁毓(2000 -),女(汉族),贵州遵义人,硕士研究生;*通信作者:赵临襄(1964 -),女(汉族),山西太原人,博士,教授,博士生导师,主要从事天然有效成分的结构改造及抗癌活性研究,Tel:(024)43520021;黄敏(1994 -),男(汉族),江西九江人,博士,副教授,硕士生导师,主要从事基于靶点的创新药物研究,Tel:(024)43520218。

1 合成路线

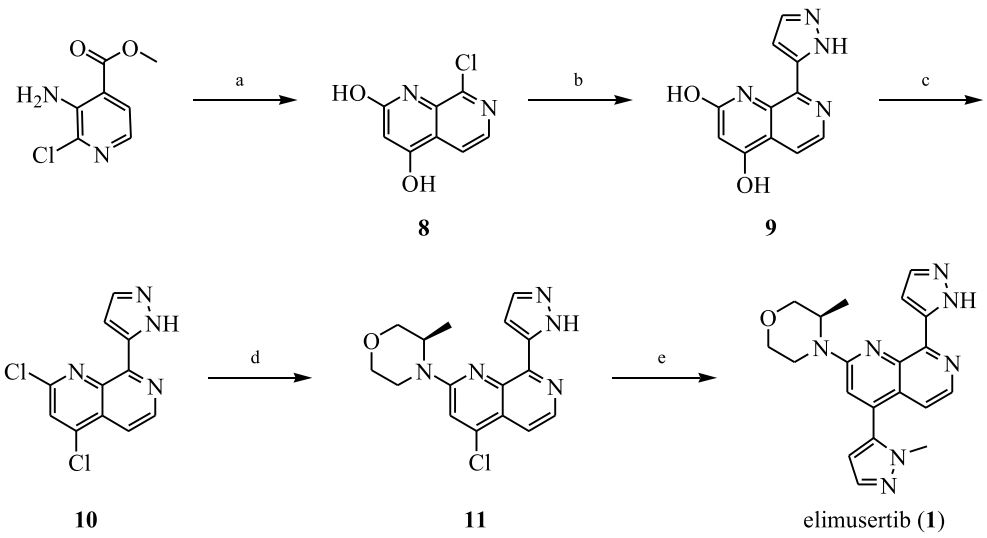
目前关于 elimusertib 的合成，只有原研公司报道的一条路线（图 1）[10]：以（*R*）-3-甲基吗啉为起始原料，与乙酰氯经酰化反应得到（*R*）-*N*-乙酰基-3-甲基吗啉（**2**），**2** 与 3-氨基-2-氯异烟酸甲酯在三氯氧磷作用下，经加成消除反应得到 2-氯-3-｛1-[（*R*）-3-甲基吗啉-4-基]亚乙基｝氨基异烟酸甲酯（**3**），**3** 在双（三甲基硅基）氨基锂作用下，通过环化反应构建 1，7-萘啶环，得到 4-羟基-8-氯-2-[（*R*）-3-甲基吗啉-4-基]-1，7-萘啶（**4**），**4** 与 1-（四氢-2*H*-吡喃-2-基）-1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯发生 Suzuki 偶联反应得到 4-羟基-2-[（*R*）-3-甲基吗啉-4-基]-8-[1-（四氢-2*H*-吡喃-2-基）-1*H*-吡唑-5-基]-1，7-萘啶（**5**），**5** 与 *N*-苯基双（三氟甲磺酰）亚胺发生酯化反应后，再在微波条件下与 1-甲基-1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯经 Suzuki 偶联反应得到 2-[（*R*）-3-甲基吗啉-4-基]-4-（1-甲基-1*H*-吡唑-5-基）-8-[1-（四氢-2*H*-吡喃-2-基）-1*H*-吡唑-5-基]-1，7-萘啶（**7**），**7** 在酸性条件下经水解脱除四氢吡喃保护基得到目标化合物 elimusertib（**1**）。本文作者在重复该合成路线时，发现工艺存在多处缺陷：1）先引入手性吗啉环，在后续反应过程中存在强碱性反应条件，易引发手性中心消旋；2）使用 *N*-苯基双（三氟甲磺酰）亚胺试剂，后处理操作繁琐；3）使用微波反应器，对实验设备要求较高，难以实现放大生产；4）引入保护基后脱保护，延长了合成路线，降低整体收率。



Reagents and conditions：a） acetyl chloride，K_2CO_3，DCM，r. t.；b） $POCl_3$，DCE，80 ℃；c） LiHMDS，THF，0 ℃ to r. t.；d） 1-（tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl）-5-（4，4，5，5-tetramethyl-1，3，2-dioxaborolan-2-yl）-1*H*-pyrazole，Pd（dppf）Cl_2，Cs_2CO_3，1，4-dioxane，90 ℃；e） *N*-phenyl-bis（trifluoromethanesulfonimide），DIEA，DCM，r. t.；f）1-methyl-5-（4，4，5，5-tetramethyl-1，3，2-dioxaborolan-2-yl）-1*H*-pyrazole，$PdCl_2(PPh_3)_2$，K_2CO_3，DME，130 ℃，MW；g） H_2SO_4，r. t..

Figure 1 The reported synthetic route to elimusertib

本文作者在原研路线的基础上，对 elimusertib 的合成工艺进行优化，设计了新的合成路线（图 2）：以 3-氨基-2-氯异烟酸甲酯为起始原料，经加成消除反应构建 1，7-萘啶环得到 8-氯-1，7-萘啶-2，4-二醇（**8**），**8** 经 Suzuki 偶联反应得到 8-（1*H*-吡唑-5-基）-1，7-萘啶-2，4-二醇（**9**），**9** 经氯代反应得到 2，4-二氯-8-（1*H*-吡唑-5-基）-1，7-萘啶（**10**），**10** 经亲核取代反应引入手性吗啉环得到 4-氯-2-[（*R*）-3-甲基吗啉-4-基]-8-（1*H*-吡唑-5-基）-1，7-萘啶（**11**），**11** 经 Suzuki 偶联反应得到目标化合物 elimusertib（**1**）。该路线与原研工艺相比改变了合成策略，通过后引入吗啉环，缩短手性中心在反应过程中的暴露时间，有效降低了消旋风险[11-12]；同时避免了 *N*-苯基双（三氟甲磺酰）亚胺试剂与保护基的使用，整体反应步骤缩短了两步。



Reagents and conditions: a) ethyl acetate, *t*-BuOK, 70 ℃; b) 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole, TBAI, Pd(dppf)Cl_2, K_2CO_3, DMF/H_2O, 120 ℃; c) $POCl_3$, CH_2Cl_2, reflux; d) (*R*)-3-methylmorpholine, DIEA, DMF, 60 ℃; e) 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethy-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole, Pd(dppf)Cl_2, Cs_2CO_3, 1,4-dioxane, 90 ℃.

Figure 2　The improved synthetic route to elimusertib

2　合成实验

熔点采用 SGW X-4 数显熔点仪(上海仪电物理光学仪器有限公司)测定(温度未经校正);质谱采用 Waters Acquity 质谱仪(美国 Waters 公司)测定;核磁共振谱采用 Bruker AV 600(瑞士 Bruker 公司)测定(TMS 为内标);纯度采用 Agilent Technologies 1260 Infinity 液相色谱仪(美国 Agilent 公司)测定。实验所用试剂均为市售分析纯,除特别说明外,未经处理直接使用。

2.1　8-氯-1,7-萘啶-2,4-二醇(8)的制备

将 2.00 g(10.71 mmol)3-氨基-2-氯异烟酸甲酯和 2.40 g(21.43 mmol)叔丁醇钾置于干燥的 100 mL 茄形瓶中,加入 40 mL 干燥的乙酸乙酯,氮气保护下 70 ℃反应 2 h,TLC 监测反应完全。将反应液冷却至室温后减压浓缩,向残余物中加入 20 mL 水,用 1 mol·L^{-1}盐酸调节 pH 值至 6.0~7.0,析出固体,过滤,滤饼用乙醇-水(体积比 1∶1)重结晶,得到白色固体(**8**)1.77 g,收率为 85.2%。纯度为 99.48%[HPLC 面积归一化法:Agilent ZORBAX Eclipse XDB C_{18}柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相:甲醇-水-乙酸(体积比 90∶10∶0.1);检测波长 254 nm;流速 0.5 mL·min^{-1};柱温 25 ℃;进样量 20 μL;进样浓度 1 mg·mL^{-1};保留时间 4.10 min]。ESI-MS *m/z*:196.9[M+H]$^+$,195.0[M−H]$^-$。^{1}H-NMR(600 MHz,DMSO-d_6)*δ*:12.00(s,1H),10.87(s,1H),8.13(d,*J*=5.1 Hz,1H),7.71(d,*J*=5.1 Hz,1H),5.98(s,1H)。^{13}C-NMR(150 MHz,DMSO-d_6)*δ*:163.3,161.3,140.6,137.2,132.4,123.4,116.7,103.0。

2.2　8-(1*H*-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-2,4-二醇(9)的制备

将 1.00 g(5.10 mmol)中间体 **8**、1.48 g(7.65 mmol)1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯、2.11 g(15.3 mmol)碳酸钾、0.19 g(0.51 mmol)四丁基碘化铵(TBAI)置于干燥的 100 mL 茄形瓶中,加入 50 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺(DMF)-水混合溶液(体积比 7∶1),氮气保护下,加入 0.20 g(0.25 mmol)[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(Pd(dppf)Cl_2),升温至 120 ℃反应 4 h,TLC 监测反应完全。将反应液减压浓缩,向残余物中加入 100 mL 水,用 1 mol·L^{-1}盐酸调节 pH 值至 6.0~7.0,用乙酸乙酯萃取(100 mL×3),合并有机相,减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱(二氯甲烷-甲醇-乙酸,体积比 50∶1∶0.001)分离纯化,得到白色固体(**9**)0.58 g,收率为 50.1%。纯度为 98.76%(HPLC 面积归一化法:色谱条件同上,保留时间 4.00 min)。ESI-MS *m/z*:226.8[M−H]$^-$。^{1}H-NMR(600 MHz,DMSO-d_6)*δ*:

13.53(s,1H),12.01(s,1H),11.75(s,1H),8.41(d,J=4.9 Hz,1H),8.00(s,1H),7.67(d,J=4.7 Hz,1H),7.07(s,1H),5.98(s,1H)。

2.3 2,4-二氯-8-(1*H*-吡唑-5-基)-1,7-萘啶(10)的制备

将0.50 g(2.19 mmol)中间体**9**置于干燥的50 mL茄形瓶中,加入15 mL二氯甲烷,室温搅拌下加入3 mL(32.19 mmol)三氯氧磷,加毕,升温至回流反应2 h,TLC监测反应完全。在冷阱条件下向反应液中加入10 mL水淬灭,将有机相和水相分离,水相用二氯甲烷萃取(100 mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱(二氯甲烷-甲醇,体积比50∶1)分离纯化,得到黄色固体(**10**)0.54 g,收率为93.5%。纯度为99.61%(HPLC面积归一化法:色谱条件同上,保留时间3.97 min)。ESI-MS m/z:264.9[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(600 MHz,DMSO-d_6)δ:13.66(s,1H),8.81(d,J=5.6 Hz,1H),8.30(s,1H),8.02(d,J=5.6 Hz,1H),7.71(s,1H),7.47(s,1H)。^{13}C-NMR(150 MHz,DMSO-d_6)δ:167.4,150.7,145.2,144.0,139.3,132.1,130.0(2C),127.0,116.1,109.9。

2.4 4-氯-2-[(*R*)-3-甲基吗啉-4-基]-8-(1*H*-吡唑-5-基)-1,7-萘啶(11)的制备

将0.40 g(1.51 mmol)中间体**10**置于干燥的50 mL茄形瓶中,加入20 mL DMF,室温搅拌下加入2.5 mL(15.15 mmol)*N*,*N*-二异丙基乙胺(DIEA)和0.25 mL(2.27 mmol)(*R*)-3-甲基吗啉,加毕,升温至60 ℃反应4 h,TLC监测反应完全。将反应液冷却至室温,加入200 mL水淬灭,用乙酸乙酯萃取(200 mL×3),合并有机相,依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱(二氯甲烷-甲醇,体积比70∶1)分离纯化,得到黄色固体(**11**)0.37 g,收率为75.2%。纯度为99.63%(HPLC面积归一化法:色谱条件同上,保留时间3.90 min)。ESI-MS m/z:330.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(600 MHz,DMSO-d_6)δ:13.41(s,1H),8.45(d,J=5.4 Hz,1H),7.81(s,1H),7.79(d,J=5.4 Hz,1H),7.64(s,1H),7.38(s,1H),4.63~4.55(m,1H),4.17~4.12(m,1H),4.08~4.03(m,1H),3.85~3.82(m,1H),3.72~3.68(m,1H),3.58~3.50(m,2H),1.28(d,J=6.7 Hz,3H)。^{13}C-NMR(150 MHz,DMSO-d_6)δ:157.1,142.1,140.2,130.0(2C),129.0,125.5,117.0,116.0,114.5,108.3,70.6,66.5,47.8(2C),14.3。

2.5 2-[(*R*)-3-甲基吗啉-4-基]-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-8-(1*H*-吡唑-5-基)-1,7-萘啶(1)的制备

将0.20 g(0.6 mmol)中间体**11**、0.15 g(0.72 mmol)1-甲基-1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯和0.59 g(1.82 mmol)碳酸铯置于干燥的50 mL茄形瓶中,加入20 mL 1,4-二氧六环,氮气保护下,室温加入0.024 g(0.25 mmol)Pd(dppf)Cl$_2$,加毕,升温至90 ℃反应4 h,TLC监测反应完全。将反应液冷却至室温,加入50 mL水稀释,垫硅藻土过滤,滤饼用20 mL乙酸乙酯洗涤,滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并有机相,依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱(二氯甲烷-甲醇,体积比30∶1)分离纯化,得到黄色固体(**1**)0.18 g,收率为80.2%。纯度为99.73%(HPLC面积归一化法:色谱条件同上,保留时间3.87 min)。mp 224.7~225.7 ℃。ESI-MS m/z:376.2[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(600 MHz,DMSO-d_6)δ:13.41(s,1H),8.35(d,J=5.2 Hz,1H),7.66(d,J=2.0 Hz,1H),7.65(s,1H),7.59(s,1H),7.42(br s,1H),7.27(d,J=5.2 Hz,1H),6.59(d,J=2.0 Hz,1H),4.68~4.62(m,1H),4.23(d,J=13.0 Hz,1H),4.05~4.00(m,1H),3.82(d,J=11.3 Hz,1H),3.76(s,3H),3.73~3.71(m,1H),3.61~3.54(m,1H),3.39~3.35(m,1H),1.30(d,J=6.5 Hz,3H)。^{13}C-NMR(150 MHz,DMSO-d_6)δ:157.7,142.6,142.0,140.8,138.8,138.0,136.6,132.0,131.2,130.9(2C),120.9,110.1,109.2,70.5,66.3,52.2,48.1,37.7,14.2。

3 合成路线工艺优化

本文作者对中间体**8**的重结晶工艺、制备中间体**9**的Suzuki偶联反应条件以及制备中间体**11**的选择性亲核取代反应参数进行了考察,以期简化实验操作、提高反应收率和产物纯度。

3.1 中间体8的重结晶条件考察

3-氨基-2-氯异烟酸甲酯经加成消除反应制备中间体**8**时,会产生少量副产物。中间体**8**作为关键中间体,其纯度对后续Suzuki偶联反应影响

较大,因此本文作者尝试采用重结晶的方法对其进行纯化,中间体 **8** 在多种溶剂中的溶解度见表 1。

Table 1　Solubility of compound 8 in various solvents

Entry	Solvent	Solubility①
1	MeOH	2. 53
2	EtOH(r. t.)	3. 21
3	EtOH(reflux)	4. 34
4	MeCN	2. 10
5	CH_2Cl_2	0. 78
6	H_2O	0. 78

①: Solubility measured at r. t. unless otherwise specified. Solubility in refluxing ethanol(Entry 3) .

由上述结果可知,甲醇、乙醇、乙腈均可作为中间体 **8** 的良性溶剂,水和二氯甲烷则为不良溶剂。本文作者尝试使用单一溶剂及混合溶剂进行重结晶条件筛选,鉴于二氯甲烷与甲醇,乙醇、乙腈与水的沸点相差不多,最终选择两种单一溶剂乙腈、乙醇,三组混合溶剂二氯甲烷和甲醇、乙醇和水、乙腈和水进行重结晶,实验结果见表 2。

实验结果显示,使用单一溶剂重结晶效果均不理想,乙醇-水(体积比 1∶1) 混合溶剂表现最优,收率为 85. 2% ,纯度可达 99. 48% ,为最佳重结晶条件。

Table 2　Screening of recrystallization solvents for compound 8

Entry	Solvent	Yield/%	Purity/%
1	MeCN	30. 4	81. 88
2	EtOH	–	–
3	MeCN∶ H_2O(v/v = 0. 5∶1)	63. 1	87. 29
4	EtOH∶ H_2O(v/v = 1∶1)	85. 2	99. 48
5	CH_2Cl_2∶ MeOH(v/v = 1∶1)	–	–

3. 2　中间体 9 的合成工艺考察

合成中间体 **9** 的初期探索中,本研究先设定中间体 **8** 与 1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯的物质的量比为 1∶1. 5,选用 Pd(dppf) Cl_2 为催化剂、碳酸铯为碱、1,4-二氧六环作为反应溶剂开展 Suzuki 偶联反应,经 TLC 监测确认反应未发生。分析原因是中间体 **8** 结构中的酚羟基在无机碱环境下生成酚盐,致使中间体 **8** 无法参与反应。后续实验固定中间体 **8**、1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯、催化剂、碱的物质的量比为 1∶1. 5∶0. 05∶3,围绕反应溶剂、催化剂以及碱的种类进行考察,实验结果见表 3。

Table 3　Effects of reaction conditions on the yield of compound 9

Entry	Reagent	Base	Solvent	t/h	Yield/%
1	Pd(dppf) Cl_2	Cs_2CO_3	1,4-dioxane	12	NA
2	Pd(dppf) Cl_2	Cs_2CO_3	1,4-dioxane/H_2O	12①	25. 0
3	Pd(OAc) $_2$	Cs_2CO_3	1,4-dioxane/H_2O	12	NA
4	Pd(PPh_3) $_4$	Cs_2CO_3	1,4-dioxane/H_2O	12	NA
5	Pd(dppf) Cl_2	Cs_2CO_3	DMF	12①	30. 5
6	Pd(dppf) Cl_2	Cs_2CO_3	DMF/H_2O	12①	35. 8
7	Pd(dppf) Cl_2, TBAI	Cs_2CO_3	DMF/H_2O	4②	47. 3
8	Pd(dppf) Cl_2, TBAI	K_2CO_3	DMF/H_2O	4②	50. 1
9	Pd(dppf) Cl_2, TBAI	Na_2CO_3	DMF/H_2O	4②	45. 9

①: Incomplete conversion. ②: Complete conversion. NA is no available data.

本研究首先将溶剂更换为 1,4-二氧六环-水(体积比 7∶1) 的混合溶液,以 Pd(dppf) Cl_2 催化进行反应,虽可发生偶联,但原料转化不完全,收率仅为 25. 0% 。为提高反应收率,依次替换 Pd(OAc) $_2$、Pd(PPh_3) $_4$ 作为钯催化剂,均无法推动反应发生。考虑到中间体 **8** 的极性较强,改用 DMF 和 DMF/H_2O 混合极性溶剂,收率分别提高至 30. 5% 和 35. 8% 。TLC 监测显示,中间体 **8** 在碱性条件下成盐,难以溶于有机溶剂,故在反应体系中加入相转移催化剂 TBAI,收率可提升至 47. 3% 。随后又考察各类常用碱对反应收率的影响,结果表明不同无机碱对反应收率影响不大,综合成本因素,最终选用碳酸钾作碱,对应收率为 50. 1% 。通过工艺优化,确定该步最优反应条件:

$Pd(dppf)Cl_2$ 为催化剂，碳酸钾为碱，DMF/H_2O（体积比 7∶1）为反应溶剂，同时添加 TBAI 为相转移催化剂。

3.3 中间体 11 的合成工艺考察

中间体 **11** 经由亲核取代反应制备，吡啶氮原子具备吸电子诱导效应，可活化环上氯原子，利于取代反应进行。为避免生成双取代副产物，本研究固定中间体 **10**、(*R*)-3-甲基吗啉、碱的物质的量比为 1∶1.2∶10，考察反应温度的影响。温度为 25 ℃时，反应均未发生，升温至 60 ℃时，以 DIEA 为碱、DMF 为溶剂的反应条件下收率最高。经条件筛选，确定该步最优反应条件：DIEA 为碱，DMF 作反应溶剂，反应温度控制在 60 ℃。

Table 4 Effects of reaction conditions on the yield of compound 11

Entry	Base	Solvent	Temperature/℃	*t*/h	Yield/%
1	TEA	CH_2Cl_2	25	24	NA
2	DIEA	1,4-dioxane	25	24	NA
3	DIEA	DMF	25	24	NA
4	DIEA	PhMe	60	4①	56.2
5	DIEA	DMF	60	4	75.2
6	K_2CO_3	MeCN	60	7①	37.8

①：Incomplete conversion. NA is no available data.

4 结果与讨论

本研究对 ATR 抑制剂 elimusertib 的合成路线进行了优化，通过调整 1,7-萘啶环的构建顺序，设计了一条新合成路线。针对中间体 **8** 筛选重结晶体系，选用乙醇-水（体积比 1∶1）完成纯化，避免柱色谱操作，简化后处理流程；合成中间体 **9** 时，对 Suzuki 偶联反应条件进行筛选，采用 DMF/H_2O 混合溶剂搭配相转移催化剂 TBAI，将中间体 **9** 的收率提高至 50.1%；合成中间体 **11** 时，通过优化反应温度至 60 ℃，有效抑制双取代杂质生成，该步收率可达 75.2%。本路线以 3-氨基-2-氯异烟酸甲酯为起始原料，五步反应总收率为 24.0%。新合成路线采用后引入手性吗啉环的策略，并避免使用保护基，相比原路线缩短两步反应。原路线在引入手性吗啉环后还需五步反应方能获得 elimusertib，手性中心长期暴露易发生消旋且难以控制，而本路线引入手性吗啉环后，仅需一步反应即可得到目标化合物，大幅降低了发生消旋化的可能性，为 elimusertib 的工业化生产奠定了基础。

参考文献：

[1] GORECKI L, ANDRS M, REZACOVA M, et al. Discovery of ATR kinase inhibitor berzosertib (VX-970, M6620): clinical candidate for cancer therapy [J]. Pharmacol Ther, 2020, 210: 107518.

[2] ODHIAMBO D, BASSIL A M, CASTILLO R, et al. Evaluating the therapeutic potential of a small molecule ATR inhibitor combined with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2022, 112(5): 45 – 46.

[3] YAP T A, TAN D S P, TERBUCH A, et al. First-in-human trial of the oral ataxia telangiectasia and RAD3-related (ATR) inhibitor BAY1895344 in patients with advanced solid tumors [J]. Cancer Discov, 2021, 11(1): 80 – 91.

[4] WENGNER A M, SIEMEISTER G, LÜCKING U, et al. The novel ATR inhibitor BAY1895344 is efficacious as monotherapy and combined with DNA damage-inducing or repair-compromising therapies in preclinical cancer models [J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(1): 26 – 38.

[5] ITALIANO A. ATR inhibition as an attractive therapeutic resource against cancer [J]. Cancer Discov, 2021, 11(1): 14 – 16.

[6] MOWERY Y M, NIEDZWIECKI D, CHOE J H, et al. Phase I trial of the ATR inhibitor BAY1895344 combined with stereotactic body radiation therapy and pembrolizumab for recurrent head and neck squamous cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 6108.

[7] DORADO H. Targeting ATR in pediatric solid tumors [D]. Berlin: Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2024.

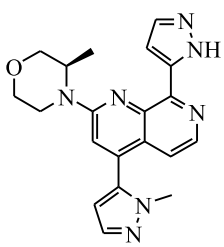
[8] SARTORI G, TARANTELLI C, SPRIANO F, et al. The ATR inhibitor elimusertib exhibits anti-lymphoma activity and synergizes with the PI3K inhibitor copanlisib [J]. Br J Haematol, 2024, 204(1): 191 –

205.
[9] SMITH G, ALHOLM Z, COLEMAN R L, et al. DNA damage repair inhibitors-combination therapies [J]. Cancer J, 2021, 27(6): 501 – 505.
[10] LÜCKING U, WORTMANN L, WENGNER A M, et al. Damage incorporated: discovery of the potent, highly selective, orally available ATR inhibitor BAY1895344 with favorable pharmacokinetic properties and promising efficacy in monotherapy and in combination treatments in preclinical tumor models [J]. J Med Chem, 2020, 63(13): 7293 – 7325.
[11] ZHANG J S, ZHANG L X, ZHONG X L, et al. Study on the synthetic process of teduglutide based on fragment method[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2025, DOI: 10. 14142/j. cnki. cn21 – 1313/r. 20250117.
[12] GUAN Y Q, YUAN Y, HUANG B, et al. Study on the synthetic process of anamorelin[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2023, 33(5): 362 – 366.

Study on the synthetic process of ATR inhibitor elimusertib

CHEN Dingyu, YANG Xuebo, YANG Mengdi, ZHAO Linxiang*, HUANG Min*
(*Key Laboratory of Structure-Based Drug Design and Discovery*(*Shenyang Pharmaceutical University*), *Ministry of Education*, *Shenyang* 110016, *China*)

Abstract: To optimize the synthetic process of the ATR inhibitor elimusertib, a novel five-step route was developed. Starting from methyl 3-amino-2-chloroisonicotinate, the key intermediate 8-chloro-1, 7-naphthyridine-2, 4-diol (**8**) was constructed *via* addition-elimination cyclization, which subsequently underwent Suzuki coupling and chlorination to afford 2, 4-dichloro-8-(1*H*-pyrazol-5-yl)-1, 7-naphthyridine (**10**). Regioselective nucleophilic substitution of intermediate **10** with (*R*)-3-methylmorpholine followed by a second Suzuki coupling with 1-methyl-1*H*-pyrazole-5-boronic acid pinacol ester furnished the target compound elimusertib(**1**) in an overall yield of 24. 0% (based on methyl 3-amino-2-chloroisonicotinate) with a purity of 99. 73%. The structure of elimusertib was confirmed by ESI-MS, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR. Compared with the original route, the improved process features late-stage introduction of the chiral morpholine to reduce racemization risk, avoids *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) and protecting groups, eliminates microwave conditions, and shortens the synthetic steps. This method employs inexpensive starting materials and simple operations, providing a practical basis for the large-scale preparation of elimusertib.



elimusertib

Key words: elimusertib; process optimization; ATR inhibitor; antitumor